Aus der Medizinischen und Nervenklinik der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. E. Grafe.

Was leistet nach den bisherigen Erfahrungen die Prontosilbehandlung?

Inaugural-Dissertation

verfaßt und

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Karl Hans Boller
aus Würzburg.

Würzburg
C. J. Becker Universitäts-Druckerei
1938.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: **Dozent Dr. med. Hermann Horster.**

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

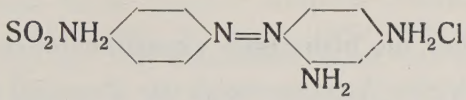
Meinen Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

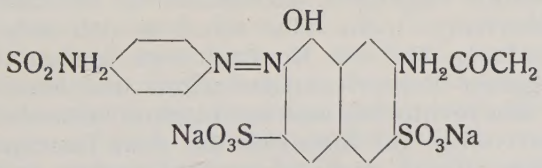
https://archive.org/details/IA41543526_0091

Einleitung.

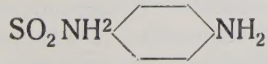
Zu Beginn des Jahres 1935 machte Domagk Mitteilung von der Auffindung eines neuen Stoffes, der im Tierversuch eine überraschende Wirkung gegen die experimentelle Streptokokkensepsis der Maus gezeigt haben sollte. Es handelte sich dabei um das von Mietsch und Klarer im Jahre 1932 synthetisierte Prontosil, eine Azoverbindung von der Formel



Dieses salzsaure Salz des 4-Sulfonamid —2,4 Diaminoazobenzols wurde von der J. G. Farbenindustrie als „Prontosil flavum" in den Handel gebracht. Als nachteilig erwies sich die geringe Löslichkeit von nur 0,25%, die das Präparat zur parenteralen Therapie als wenig geeignet erscheinen ließ. Die 0.25 % Lösung wurde anfangs zur intravenösen Verabreichung verwandt, bis es gelang im Prontosil solubile eine Verbindung zu finden, deren Löslichkeit 4% beträgt. Dieser Stoff ist das Dinatriumsalz der 4 Sulfonamido-phenyl-azo-7 acetylamino-1 oxynaphthalin —3.6 disulfosäure mit folgender Strukturformel:



Ein weiterer Nachteil des Prontosil bestand darin, daß bei seiner Verabreichung eine starke Rotfärbung des Harns auftrat, ebenso wie eine gelegentliche gelb-rote Verfärbung der Haut. Durch das Prontosil album, das Para-Aminophenylsulfonamid mit der Formel



wurde auch dieser Nachteil behoben.

Es stehen uns also heute drei Arten von Prontosil zur Verfügung, nämlich das Prontosil flavum und das Prontosil album, die in Tabletten mit 0.3 und als Prontosil stark mit 0.5 g der wirksamen Substanz in den Handel kommen, wobei die Herstellerfirma schon seit geraumer Zeit nur noch die basischen Salze verwendet und schließlich das Prontosil solubile, das in 2.5 und 5%iger Lösung in Ampullen zu 5 ccm in den Handel gebracht wird und nach Angabe der Fabrik nur zur intramuskulären Injektion Verwendung finden soll.

Schon bald nach der Veröffentlichung von Domagk erschienen eine große Anzahl teils experimenteller, teils klinischer Arbeiten, die in manchmal geradezu enthusiastischer Weise über die Wirkung des Prontosil bei Infektionskrankheiten der mannigfaltigsten Genese berichteten.

Übersicht über die bisherigen experimentellen Arbeiten.

Nach Domagks Angaben zeigt das Prontosil eine elektive Wirkung auf die Streptokokkensepsis der Maus. Bei seinen Versuchen ging er so vor, daß er sich zuerst von einer Kultur eines von einer menschlichen Streptokokkensepsis stammenden hochvirulenten Streptococcus haemolyticus eine Lösung in einer Verdünnung von 1:10 000 herstellte. 0.3 ccm davon genügten, um Mäuse innerhalb von 24 Stunden zu töten. Für den Versuch wurde den Tieren die zehnfach tödliche Dosis intraperitoneal injiziert. 1½ Stunde später erhielten sie Prontosil per oral und subkutan verabreicht. Während die unbehandelten Mäuse spätestens 48 Stunden nach der Infektion an einer Streptokokkenperitonitis eingingen, erkrankten die behandelten Tiere entweder überhaupt nicht oder erholten sich sehr bald von ihrer Erkrankung. Bei den Kontrolltieren fanden sich in den inneren Organen Bakterienansiedlungen und leucocytäre Infiltrate, bei den rechtzeitig und ausreichend behandelten Tieren fehlten diese völlig. Im Ausstrich aus dem Bauchpunktat der Prontosilmäuse ließen sich schon 24 Stunden nach der Infektion keine Streptokokken mehr nachweisen, 48 Stunden nach der Infektion fanden sich vereinzelt große Monocyten mit Vakuolen, die auf phagocytäre Prozesse schließen ließen. Im Reagenzglasversuch konnte Domagk keinerlei Einwirkung des Prontosil auf die Streptokokken beobachten. Gegenüber Pneumokokken und anderen Erregern erwies sich Prontosil im Tierversuch als wirkungslos. Versuche mit grün wachsenden Streptokokken führten zu keinem Ergebnis, da diese Kokken sich für die Versuchstiere als nicht pathogen erwiesen.

Diese Angaben von Domagk wurden von einer Anzahl Autoren experimentell nachgeprüft und größtenteils bestätigt, so von Levaditi und Vaisman, Colebrook und Kenny, Long und Bliss, Bosse, Klemp, Berger, Bürgers u. a. Dabei sind noch einige Besonderheiten zu erwähnen. Während Domagk, Colebrook und Kenny sowie Long und Bliss durch das Hinzufügen von Prontosillösungen zu Kulturen von haemolytischen Streptokokken keinerlei Beeinträchtigung der Kokken, insbesondere keine Wachstumshemmung beobachten konnten, sah Klemp eine solche, wenn er den Kulturen ein- und mehrprozentige Prontosillösungen zufügte. Gegenüber Bakterium coli, Staphylokokken, Typhusbazillen, Diphtheriebazillen und Pneumokokken blieb auch in seinen Versuchen Prontosil völlig wirkungslos, Angaben, die eine Reihe anderer Autoren bestätigen konnten.

Berger stellte sich für seine Untersuchungen die Frage, ob es möglich sei, das Auftreten einer Streptokokkensepsis nach lokaler Eiterung durch per orale Prontosilgaben im Tierexperiment zu verhüten. Zu diesem Zwecke injizierte er 0.3 ccm einer Serumbouillonkultur haemolytischer Streptokokken in Verdünnungen von 1:10 und 1:50 weißen Mäusen subcutan in die Bauchhaut. Nach 5 Stunden entstand an dieser Stelle ein Abszeß, von dem aus sich eine Sepsis entwickelte, an der die Tiere eingingen. Erhielten die Mäuse sofort bei Auftreten der Hautreaktion Prontosil solubile in einer Menge von 0.5 ccm pro 20 g Körpergewicht per oral, so überlebten von 10 Tieren 7 noch 14 Tage nach der Infektion, während sämtliche 10 Kontrolltiere nach spätestens 3 Tagen eingingen. Berger schließt daraus, daß die allgemeine Ausbreitung einer lokalen Infektion durch Prontosil im Experiment verhindert werden kann und zwar, wie er annimmt, dadurch, daß ins Blut eingedrungene Erreger durch das Mittel abgetötet werden.

Die Wirksamkeit des Prontosil richtet sich nach den Mitteilungen der meisten Autoren ausschließlich gegen Streptokokken. Auf andere Erreger bleibt es im Tierexperiment völlig ohne Einfluß. Eine gewisse Ausnahmestellung scheint hierbei jedoch den Staphylokokken und Meningokokken zuzukommen. Wie Domagk berichtet, beobachtete er auch auf Staphylokokkeninfektionen eine wenn auch bei weitem nicht so starke Einwirkung des Prontosil, eine Mitteilung, die aber nicht unwidersprochen geblieben ist. Proom wiederholte die Originalversuche von Domagk, nur verwandte er an Stelle der haemolytischen Streptokokken Meningokokken der Gruppe I und II und an Stelle des Prontosil flavum das Para-Amino-

phenylsulfonamid, d. h. das Prontosil album und fand, daß eine einmalige Gabe dieses Stoffes sofort nach der Infektion die Mäuse gegen das Einmillionenfache der Minimal-Infektionsdosis mit Meningokokken zu schützen vermag. Wenn die Anwendung des Mittels um einige Stunden verzögert wird, so nimmt die Schutzwirkung parallel der Zeitdifferenz ab. Ein gewisser Effekt des Prontosil album auf die Meningokokkensepsis der Maus wurde auch von Buttle, Gray und Stephenson beobachtet.

Während es bis jetzt noch nicht gelang, die Wirkungsart des Prontosil genügend zu klären, ließ sich dagegen der wirksame Bestandteil des Mittels ziemlich rasch herausfinden. Auf Grund ihrer Untersuchungen bezeichneten Trefouël und seine Mitarbeiter die Sulfamidogruppe als das wirksame Prinzip. Diese Behauptung von Goissedet, Despois, Gailliot und Mayer nachgeprüft und bestätigt. Auch Domagk sowie Buttle, Gray und Stephenson sind der gleichen Ansicht. Diese fanden außerdem noch, daß die Vermehrung der Sulfamidogruppen am Benzolkern auf 3 die Wirkung auf die Streptokokken zum Erlöschen bringt.

Wie eben schon angedeutet, herrscht über die Art der Wirkung des Prontosil noch ziemliche Unklarheit. Domagk selbst glaubt an eine Steigerung der Phagocytose und konnte seine Meinung durch Ausstrichpräparate aus der Bauchhöhle streptokokkeninfizierter und prontosilbehandelter Mäuse stützen. Während nämlich bei diesen Tieren die Phagocytose, vor allem die der Monocyten mächtig gesteigert war, ließ sie sich bei den unbehandelten Kontrolltieren nur in ganz geringem Maße nachweisen. Long und Bliss fanden, daß im Anfang der Behandlung die Phagocytose durch die polynukleären Zellen eine überragende Rolle spielt und daß diese Rolle später von den Monocyten übernommen wird. Bosse beobachtete, daß die Prontosilwirkung bei vorher entmilzten und dann infizierten Mäusen beträchtlich abgeschwächt war und schloß daraus auf eine Mitbeteiligung bzw. auf eine Aktivierung des Reticulo-endothelialen Systems durch das Prontosil. Diese Ansicht wurde jedoch von Levaditi und Vaisman abgelehnt, die nach Blockierung des R. E. S. die Prontosilwirkung nicht wesentlich absinken sahen. Diese Autoren sind der Meinung, daß Prontosil die Streptokokken im Organismus verhindert, eine Kapsel zu bilden. Nach Versuchen von Bosse, deren Ausfall allerdings von Bürgers bestritten wird, geht den Streptokokken auf Prontosil-Blutagarnährböden ihre Fähigkeit zur Haemolyse verloren. Auch Colebrook, Buttle und

O'Meara kamen auf einem anderen Wege zu einem ähnlichen Resultat. Trefouël, Nitti und Bovet stellten die Hypothese auf, daß das Prontosil flavum und solubile im Organismus zu Para-Aminophenylsulfonamid umgewandelt würde und so zur Wirkung käme. Diese Ansicht erfährt eine Stütze in den Versuchen von Colebrook, Buttle und O'Meara, die eine deutlich wachstumshemmende Wirkung des Sulfonamids auf Streptokokken in Bouillonkulturen fanden. Prontosil flavum und solubile wiesen diesen Effekt nicht auf, jedoch kam es zu einer ähnlichen Wirkung, wenn beide Substanzen vorher mit Magnesiumpulver in einem Teilvakuum reduziert wurden. Diese Autoren stellten auch mit dem Wright'schen Verfahren eine deutliche Baktericidie des „Sulfonamids" d. h. des Prontosil album fest, die bei beiden anderen Substanzen nicht nachzuweisen waren. Diese hemmende Wirkung des Prontosil album auf das Wachstum der Streptokokken in der Bouillonkultur wurde auch von Long und Bliss festgestellt, jedoch werden diese Angaben von Domagk und Bürgers bestritten. Die beiden ersten Autoren wiesen im Tierversuch nach, daß durch ein starkes Reduktionsmittel eine Aktivierung des Prontosil flavum und solubile erreicht werden konnte, stimmen also auch in dieser Hinsicht mit Colebrook, Buttle und O'Meara überein. Darüber hinaus stellten sie noch fest, daß unter gewissen Bedingungen haemolytische Streptokokken auf einzelne chemische Substanzen, so auch auf Prontosil reduzierend wirken können.

Interessant ist weiter die Beobachtung von Colebrook und Kenny, daß das Serum einer an Puerperalfieber erkrankten Patientin nach mehreren Prontosilgaben zunehmend bakterienwachstumshemmende Eigenschaften gewann. Im Serum gesunder Menschen und Tiere, die Prontosil erhalten hatten, waren, wie auch andere Autoren bestätigen, diese Eigenschaften nicht nachzuweisen. Weiterhin ist noch anzuführen die Ansicht von Bürgers, daß das Prontosil die Permeabilität der Streptokokken erhöhe und dadurch zu einer Abschwächung der Pathogenität beitrage. Eine von ihm beobachtete Zunahme der Färbbarkeit der Streptokokken nach Prontosilbehandlung deutet er in diesem Sinne. Wie dem aber auch sei, es reicht weder die von Colebrook und seinen Mitarbeitern gefundene Baktericidie des weißen Prontosil noch die von Bürgers angenommene Virulenzabschwächung allein aus, um die wirkliche überzeugenden Erfolge des Prontosil bei der Streptokokkensepsis der Maus zu erklären. Wenn es also auch bis jetzt gelungen ist, einige Teilfaktoren der Wirkungs-

art des Prontosil herauszufinden, so herrscht doch im Großen und Ganzen über diese Frage noch ziemliche Unklarheit.

Nebenwirkungen des Prontosil.

Bevor man nun dazu übergehen konnte, das Prontosil auch beim Menschen zu verwenden, mußte erst seine Unschädlichkeit festgestellt werden. Nach ihren Untersuchungen erklärten Weese und Hecht das Prontosil als für Warmblüter ungiftig und pharmakologisch indifferent. Mit ihnen rühmen die meisten Autoren die völlige Unschädlichkeit des Mittels. Nur Williams hält das Prontosil für hochtoxisch und rät von seiner Verwendung ab. Im Laufe der Zeit sind nun verschiedene Mitteilungen über Nebenwirkungen des Prontosil erschienen, die Beachtung verdienen. Bei der Verwendung von Prontosil solubile und flavum kommt es sehr schnell zu einer gelb-rötlichen Verfärbung des Harns, die nach Absetzen der Medikamente ebenso schnell wieder verschwindet. Auch eine ebensolche Verfärbung der Haut wurde mehrfach beobachtet, die bei Kindern rascher, bei Erwachsenen langsamer eintritt. Bei zu hoher Dosierung und bei empfindlichen Patienten wurde nicht ganz selten vor allem bei Verwendung von Prontosil flavum Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Bei Säuglingen kam es zu Dyspepsien. Von Colebrook und Kenny wurde über eine gelegentlich auftretende Irritation des Harntraktes berichtet, andere Autoren wie Virgil, Pascal und Lazarescu sehen auch im Bestehen einer Nierenschädigung keine Kontraindikation gegen das Prontosil. In diesem Zusammenhange muß doch erwähnt werden, daß es einer Redaktionsmitteilung des Journal of American Medical Association zufolge bei der Verwendung eines in Amerika hergestellten, Sulfanilamid enthaltenden Elixiers mehrfach zu Todesfällen an schwerer Nierenschädigung gekommen sein soll. Bei unserem deutschen Prontosil wurden solche hochtoxischen Wirkungen nie beobachtet, bzw. in der Literatur mitgeteilt. Bei gleichzeitiger Verwendung von Prontosil und salinischen Abführmitteln, insbesondere Megnesiumsulfat trat, wie Colebrook und Kenny mitteilen, ab und zu eine leichte Sulfhämoglobinämie auf, die nach Absetzen der Medikamente sofort verschwand. Es dürfte sich deshalb empfehlen, während der Behandlungszeit mit Prontosil keine derartigen Mittel zu geben. Weinberg, Mellon und Shinn beobachteten bei einer mit Prontosil behandelten Patientin ein mäßiges Absinken der Zahl der roten Blutkörperchen und des Haemoglobingehaltes

sowie das Auftreten von Polychromasie, Anisocytose und von einigen kernhaltigen Erythrocyten im strömenden Blut. Eine rasch abklingende Urticaria unter der Prontosilbehandlung sah Ley in 2 Fällen. Bei mehreren Fällen von Polyarthritis rheumatica, bei denen er Prontosil verwandte, beobachtete Kämmerer schmerzhafte Reaktionen in den Gelenken. Auch an der Würzburger Medizinischen Universitätsklinik wurden bei 2 Patientinnen, von denen die eine an akuter, die andere an chronischer Polyarthritis rheumatica erkrankt war, solche schmerzhaften Gelenkreaktionen nach Prontosilgaben beobachtet. Bei sehr hohen Dosen von Prontosil, besonders von So teilen Gantenberg und Thimme mit, daß sie einigemal Prontosil solubile kann es zu Temperatursteigerungen kommen. nach i. v.-Verabreichung einer nicht näher angegebenen Menge von Prontosil solubile leichtes Frösteln und Fieber auftreten sahen. Long und Bliss sahen bei einer gesunden Versuchsperson, der eine große Dosis Prontosil subcutan einverleibt worden war, einen Temperaturanstieg bis auf 39.6° zugleich mit Müdigkeit und leichtem Stirnkopfschmerz. Der Abfall zur Norm erfolgte kritisch. In einem Falle wurde auch an der hiesigen Klinik diese temperatursteigende Wirkung des Prontosil beobachtet. Da diese Beobachtung doch von Interesse ist, sei anschließend die Krankheitsgeschichte mitgeteilt. Den Fieberverlauf zeigt die beigefügte Kurve.

Krankengeschichte I. Sch.:

Klinische Diagnose: Sepsis post partum, Pleuritis exsudativa dextra. Familien- und frühere Anamnese o. B. Vor 3 Wochen normale Geburt eines gesunden Knaben. Am neunten Tage post partum aufgestanden. Während des ganzen Wochenbettes fieberfrei. Angeblich normale Lochien. Nach 14 Tagen heftigste Gelenkschmerzen und Fieber, Bewegungen unmöglich. Anfänglich auch starke Halsschmerzen. Keine Unterleibsschmerzen. Durch den Frauenarzt wurde eine Endometritis post partum festgestellt.

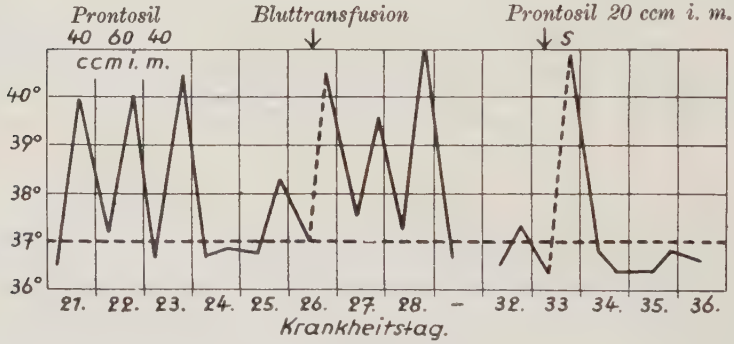
Befund: Schwerkranke Pat., 30 Jahre alt, mäßiger A. Z. und E. Z. Oedeme an beiden Unterschenkeln. Zunge feucht, belegt. Rachen und Tonsillen stark gerötet. Lymphdrüsenschwellungen in beiden Unterkieferwinkeln. Lungen: R. hi. u. deutlich verkürzter Klopfschall, Atemgeräusch an dieser Stelle abgeschwächt. Über beiden Lungen reichlich feuchte mittelblasige Rgs. Stark beschleunigte Herzaktion, präsystolisches Geräusch über der Mitralis. Mäßiger Schmerz in allen Gelenken bei aktiver und passiver Bewegung. Keine Gelenkschwellungen. Temperatur 39.1. Puls 120. Febrile Albuminurie. Im differenzierten Blutbild Leucocytose mit Linksverschiebung. Rö.-Aufnahme des Thorax ergibt Pleuritis exsudativa rechts.

Verlauf: Am zweiten Tag des Klinikaufenthaltes waren die Gelenkschmerzen bereits völlig geschwunden. Auffallende Euphorie. Nach einem Febris continua von 3 Tagen plötzlich remittierendes Fieber bis 41°. Während der Fieberabfälle Wohlbefinden. Von Anfang an Prontosil per injectio-

nem in Dosen bis zu 60 ccm!! pro die i. m. Daneben 5 mal 1 Tablette Prontosil album per os. Nach 24tägiger Behandlung, während der fast täglich ein Schüttelfrost auftrat, wurde Prontosil 2 Tage lang abgesetzt, worauf ein auffallender Temperaturrückgang eintrat. Wegen der zunehmenden Anämie Bluttransfusion von 450 ccm, die einen neuen Temperaturanstieg mit Schüttelfrost hervorrief. 7 Tage danach wieder fieberfrei. Nachmals 20 ccm Prontosil i. m. Eine halbe Stunde später Schüttelfrost. Die Prontosilinjektionen wurden darauf endgültig abgesetzt, die per orale Medikation beibehalten. Von nun an annähernd normale Temperatur. Keine Gelenkschmerzen, Wohlbefinden, Gewichtszunahme, steigende Hb-Werte. Während der Fieberperiode bestanden heftige Durchfälle septischer Natur, die mit dem Temperaturabfall aufhörten. Pat. wurde nach weiterer 18tägiger Beobachtungszeit völlig geheilt entlassen.

Mehrfache Blutkulturen, die allerdings vorschriftswidrig während der Prontosilbehandlung abgenommen wurden, bleiben steril. Zweimal wuchs Bact. proteus.

Mit der Prontosilbehandlung wurde 9 Tage nach der Erkrankung begonnen. Dosierung: Prontosil sol. i. m. täglich von 10 ccm allmählich auf 60 ccm ansteigend. Prontosil album täglich 5 mal 1 Tablette. Gesamtmenge an Prontosil sol. 820 ccm in 23 Tagen, an Prontosil album 231 Tabletten in 47 Tagen.



Dieser Fall beweist einwandfrei, daß dem Prontosil solubile in hohen Dosen eine temperatursteigende Wirkung zukommen kann.

Es gibt also doch bei der Verwendung des Prontosil beim Menschen eine Anzahl Nebenerscheinungen, die beachtet werden müssen. Wenn sie auch nicht so beträchtlich sind, daß sie den Ruf des Mittels, relativ unschädlich zu sein, wesentlich beeinträchtigen könnten, so dürfte es doch ratsam sein, Prontosil nur mit strenger Indikationsstellung und nicht in zu hoher Dosis zu verwenden.

Klinischer Teil.

a) Prontosil bei Sepsis.

In der großen Anzahl der Veröffentlichungen über die Wirksamkeit des Prontosil bei septischen Erkrankungen des Menschen nehmen die Berichte über die Sepsis post partum bzw. post abortum die erste Stelle ein, doch ist auch das Heer der übrigen Sepsisformen zahlreich vertreten. Bei dem äußerst mannigfaltigen Verlauf solcher Erkrankungen ist in der Beurteilung neuer gegen diese gerichteter Heilmittel große Vorsicht geboten. Letzten Endes ist es nur möglich, an Hand einer großen Anzahl von Fällen und Kontrollfällen eine einigermaßen sichere Aussage zu machen. Es liegt deshalb der Wert jeder einzelnen Veröffentlichung über die Wirkung eines neuen Heilmittels nicht so sehr darin, daß sich das Mittel in dem einen oder anderen Fall bewährt hat, sondern darin, daß sie das schon vorhandene Material vermehrt und dadurch einer Gesamtbeurteilung eine breitere Basis schafft. Seit der ersten Mitteilung von Domagk sind inzwischen fast drei Jahre vergangen, Hörlein konnte bereits Mitte 1935 von etwa 1500 nur in Deutschland mit Prontosil behandelten Fällen von Infektionen mit Streptococcus haemolyticus berichten, zu denen inzwischen eine große Anzahl neuer Mitteilungen gekommen ist, so daß es wohl möglich sein sollte, über die Wirkung des Prontosil auf septische Infektionen des Menschen mit Streptococcus haemolyticus etwas Bestimmtes aussagen zu können. Zuvor sei mir jedoch eine kurze Übersicht über die Veröffentlichungen der letzten Jahre bis Juli 1937 gestattet.

Als einer der ersten teilt Imhäuser 2 Fälle von Sepsis post partum mit, die er erfolgreich mit Prontosil behandelt hat. Im einen Falle fand man im Vaginalabstrich haemolytische Streptokokken, im anderen wurden aus dem Pleurapunktat anhaemolytische Coli gezüchtet. Über den Ausfall der Blutkultur berichtet die Veröffentlichung nichts. In beiden Fällen erfolgte die Heilung im Verlaufe von etwa 2 Wochen. 4 Fälle von fieberhaftem Abort heilten unter Prontosil rasch und sicher aus, ebenso wie eine schwere gangränöse Phlegmone des Unterschenkels. Ley brachte das Prontosil zur Bekämpfung der Puerperalinfektion in 42 Fällen prophylaktisch und in 37 Fällen therapeutisch zur Anwendung. Die prophylaktische Anwendung erfolgte vor allem dann, wenn die zur Geburtsbeendigung notwendigen Maßnahmen erfahrungsgemäß imstande

waren, Fieber hervorzurufen. Von den 42 Fällen blieben 35 fieberfrei, 7 bekamen Temperaturen, von diesen starb eine Patientin nach 5 Tagen. Unter den 37 Fällen, in denen Prontosil therapeutisch gegeben wurde, konnte bei 28 Frauen eine günstige Beeinflussung der Krankheit durch das Prontosil erzielt werden. Von den übrigen 9 starben 3 an Puerperalsepsis bzw. Peritonitis. Über die Beobachtung von nicht mit Prontosil behandelten Kontrollfällen wird in der Veröffentlichung nichts mitgeteilt. Roth berichtet über einen Fall von Sepsis post anginam mit starker Beteiligung der Nieren. In einem sich entwickelnden Pleuraexsudat wurden haemolytische Streptokokken nachgewiesen. Ob eine Blutkultur angestellt wurde, geht aus dem Bericht nicht hervor. Nach 14tägiger Prontosilbehandlung wurden die vorher sehr hohen Temperaturen normal, das Allgemeinbefinden besserte sich zusehends. Auf die gleichzeitige Nephritis blieb das Prontosil ohne jeden Einfluß. Auf Grund seiner Erfahrungen behandelt Roth jede ernstliche Streptokokkenerkrankung mit Prontosil, das er für das beste zur Zeit existierende Chemotherapeuticum dieser Art hält. Auch ein von Domagk selbst beobachteter Fall sei kurz hier angeführt. Infolge einer kleinen Handverletzung bei einem Kind kam es nach 2 Tagen zu einer phlegmonösen Entzündung des Unterarms mit erheblicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes und hohem Fieber; trotz zahlreicher Inzisionen breitete sich die Entzündung weiter aus, es wurde deshalb Prontosil per os und als Klysma gegeben. 2 Tage danach Temperaturabfall, Besserung des Allgemeinzustandes, an Stelle des diffus-serösen Infiltrates nunmehr reichlich Eiter. 5 Tage später nochmaliger Temperaturanstieg, der durch per orale Gaben von Prontosil beherrscht wurde. Heilung. Colebrook und Kenny hatten bei 26 mit Prontosil behandelten Puerperalfieberkranken keinen Todesfall. 11 davon ware leichte Erkrankungen, die wahrscheinlich auch ohne Prontosil geheilt worden wären. Nur in 7 Fällen war die Blutkultur positiv. Gerade aber bei den schweren Fällen kam es zu einer auffallend raschen Besserung unter der Prontosilbehandlung. Bei einer Patientin bestand bereits eine generalisierte Peritonitis mit positiver Blutkultur. In 1 ccm Blutkultur einer zweiten Patientin wuchsen anfangs 5000 Kolonien haemolytischer Streptokokken. Am vierten Behandlungstage war die Kultur steril. Beide wurden geheilt. 3 Patientinnen mit einer generalisierten Peritonitis wurden mit großen Dosen Prontosil ohne Laparotomie gesund. Eine von Colebrook und Kenny angeführte Tabelle über die Puerperalfieberfälle an Queen

Charlotte's Hospital in London ergibt in den Jahren 1931 mit 1935 bei 495 Patientinnen eine durchschnittliche Mortalität von 22% überhaupt und von 16.8% an Peritonitis. Bei 64 im Jahre 1936 mit Prontosil behandelten puerperalfieberkranken Frauen betrug die Mortalität dagegen nur 4.7% insgesamt und 1% an Peritonitis. Ein Vergleich von 38 mit Prontosil behandelten Puerperalfieberfällen mit 38 Fällen, die kurz vor der Prontosilperiode, und weiteren 38 Fällen, die im Anschluß an diese ohne Prontosil behandel wurden, ergibt folgendes: Die Mortalität der mit Prontosil behandelten Fälle betrug 8%, die der vorhergehenden nicht behandelten 38 Fälle 26.3%, die der nachfolgenden Fälle 23.7%. Die Eindämmung der Streptokokkeninvasion zeigte sich neben dem prompten Temperaturabfall einmal auch in der mangelnden Tendenz der behandelten Infektionen, sich ins Parametrium auszubreiten — bei den 64 im Jahre 1936 behandelten Frauen kam es in keinem Falle zu einer Parametritis, während bei 20 leichten Fällen derselben Zeit viermal eine Infektion des Beckenbindegewebes mit einem palpablen entzündlichen Tumor auftrat — zum anderen in der Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes. Dieser betrug bei 61 behandelten Fällen 18 Tage im Durchschnitt, bei 61 unbehandelten Fällen, die einem Zeitraum kurz vor der Einführung der Prontosilbehandlung entstammen, dagegen 31.3 Tage. Wenn auch, wie dies im Londoner County-Council-Hospital festgestellt wurde, in den Jahren 1933 bis 1936 ein deutlicher, allmählich zunehmender Rückgang der Pathogenität der Streptokokken zu beobachten war, so sind doch Colebrook und Kenny der Meinung, daß der plötzliche Abfall der Todesfälle und vor allem der Todesfälle an Peritonitis beim Puerperalfieber nach Einsetzen der Prontosilbehandlung nur auf diese zurückzuführen sei.

Daß die Wirksamkeit des Prontosil nicht nur auf die puerperalen Infektionen beschränkt ist, zeigt die Mitteilung von Weinberg, Mellon und Shinn, die 2 Fälle von Streptokokkenmeningitis, ausgehend von einer Otitis media acuta erfolgreich mit Prontosil und Sulfonanilamid, einem amerikanischen Präparat, behandelten. Im einen Falle ging der medikamentösen Therapie die operative Ausräumung des Mittelohrs und der Mastoidzellen voraus. Im zweiten Falle wurde die Operation wegen der Schwere der Erkrankung nicht mehr gewagt. Bei beiden wurden aus dem Liquor haemolytische Streptokokken gezüchtet. Beide Patienten, die schwere neurologische Symptome, in dem einen Falle von ausgesprochen bulbärem Charakter aufwiesen, wurden unter der gewählten

Therapie, die in mehrmaligen täglichen Injektionen von Prontosil solubile i. m. und per oralen und rectalen Gaben von Sulfonanilamid bestand, gesund, ein Ergebnis, das den Verfassern um so beachtenswerter erscheint, als die Letalität der Streptokokkenmeningitis sonst nahezu 100% beträgt. Foulis und Barr behandelten von 70 puerperalfieberkranken Frauen die 22 ungünstigsten Fälle ausschließlich mit weißem Prontosil. Von diesen hatten 11 eine Streptokokkenseptikämie, 3 eine Peritonitis ohne Septikämie, bei dem Rest fanden sich im Scheidenabstrich haemolytische Streptokokken. Von sämtlichen 70 Patientinnen starb eine, das sind 1.4%. Die durchschnittliche Mortalität bei allen Fällen von Puerperalsepsis der vorhergehenden fünf Jahre betrug dagegen 13.4%. Diese Differenz in der Sterblichkeitsziffer wird von den Verfassern ausschließlich der Prontosilwirkung zugeschrieben. Bei 2 Fällen von fieberhaftem Abort konnte Anselm am sechsten Tage mit täglichen i. v. Injektionen von 20 ccm 0.25%igem Prontosil solubile Fieberfreiheit und Wohlbefinden erreichen. Bei der einen Patientin wurden aus einem Douglaspunktat, bei der anderen aus dem Uteruscavum haemolytische Streptokokken gezüchtet. Ein Fall von bakteriologisch nachgewiesener Staphylokokken-Streptokokkenmischinfektion bei einem fieberhaften Abort, der in 3 Tagen nach 5 Injektionen von 20 ccm Prontosil solubile fieberfrei wurde, veranlaßte Anselm, 2 Fälle von reiner Staphylokokkeninfektion ebenfalls mit Prontosil zu behandeln. Auch diese beiden waren nach 7 Tagen fieberfrei. Wegen dieser Beobachtung glaubt Anselm nicht an eine elektiv gegen Streptokokken gerichtete Wirkung des Prontosil, sondern hält diese für mehr allgemeiner Natur. Schranz gibt Prontosil prophylaktisch bei jedem Partus, jeder Sectio und Ausschabung, bei der der Verdacht einer Infektion besteht, ein Vorgehen, das auch von Hofmann empfohlen wird. Auch Recknagel, Einhauser, Schmidt, Handfield-Jones, der bei jeder Lymphangitis der Hand zu Prontosil rät, da diese immer durch Streptokokken bedingt sei, und Davidson berichten über gute Erfolge des Prontosil bei septischen Erkrankungen. Fuge sah, nachdem er schon 40 Sepsisfälle erfolgreich mit Prontosil behandelt hatte, mehrere Fehlschläge. Der erste betraf eine Sechstgebärende, die nach einem auswärts vorgenommenen Versuch einer hohen Zange hochfiebernd eingeliefert wurde. In der Klinik wurde das tote Kind nach Perforation des Schädels entwickelt, die Plazenta mußte manuell gelöst werden. Kurz nach der Entbindung trat der erste Schüttelfrost

auf. Trotz im ganzen 4 Injektionen von 20 ccm Prontosil solubile trat am nächsten Tage der Exitus ein. Aus dem Uteruscavum wurden Staphylokokken und Streptokokken gezüchtet. Im zweiten Falle handelte es sich um eine Patientin mit reiner Staphylokokkensepsis, bei der zwar nach Prontosilgaben ein deutlicher Temperaturabfall eintrat, trotzdem aber erlag die Kranke der Infektion. Der letzte Fall, bei dem Prontosil versagte, war eine Endocarditis lenta. Auch Gantenberg und Thimme berichten über 2 Fälle von Sepsis nach Angina, bei denen Prontosil wirkungslos blieb. Erfolglos blieb die Behandlung weiterhin bei einer chronisch-septischen Endocarditis sowie bei einer Endocarditis lenta. Diese letzte Beobachtung wird von Klee und Römer in mehreren Fällen bestätigt.

Auch an der hiesigen Klinik wurde eine Patientin mit Endocarditis lenta erfolglos längere Zeit mit Injektionen von Prontosil solubile behandelt.

Krankengeschichte: Auguste H.

Die 17 jährige Patientin litt seit 1929 an einem chronisch rezidivierenden Gelenkrheumatismus. Am 31. 12. 36 wurde sie uns mit einem neuen Schub eingeliefert. Im Verlauf der Erkrankung war es bereits zu einem kombinierten Mitralvitium + Aorteninsuffizienz gekommen. Das Fieber hielt sich während der ganzen Beobachtungszeit auf etwa 38°. In der Blutkultur wuchs massenhaft Streptococcus viridans. Am 25. 1. 37 begannen wir mit Prontosil. Bis zum 25. 2. 37 erhielt die Patientin täglich 10—20 ccm Prontosil i. m. gleichzeitig mit Collargoeinläufen, Digipurat und Pyramidon. Ein Erfolg war nicht zu verzeichnen. Auch ein Versuch mit Autovaccine und eine Bluttransfusion konnten das Ende nicht aufhalten.

Im Bezug auf die Endocarditis lenta ist das Prontosil, das kann sicher gesagt werden, wirkungslos. Wir stehen heute dieser heimtückischen Erkrankung noch genau so machtlos gegenüber wie zuvor.

Was ist nun von der Wirkung des Prontosil auf die Streptokokkensepsis des Menschen zu halten? Neben der großen Anzahl der klinisch geheilten Fälle steht doch auch eine nicht geringe Anzahl von Versagern. Die im Tierversuch erzielten Ergebnisse sind in keiner Weise einfach auf den Menschen zu übertragen. Vor allem kann der Tierversuch der gegebenen Lage bei der menschlichen Erkrankung insofern nicht gerecht werden, als der Zeitpunkt der Infektion und der Beginn der Therapie im Experiment festgelegt werden können, was beim Menschen nicht der Fall ist. Auf der einen Seite haben wir einen immer konstant bleibenden Infektionsmodus, nämlich die

von den meisten Autoren gewählte intraperitoneale Infektion, sowie die Möglichkeit, die Infektionsdosis konstant zu halten und stets Streptokokken gleicher Pathogenität zu verwenden. Daraus ergibt sich für den Tierversuch ein weitgehend gleichförmiger Ablauf der Einzelerkrankung und damit wieder die Möglichkeit, jede Änderung des Verlaufs in ihrer Ursache zu klären, d. h. in unserem Falle, die Wirkung des Mittels mit ziemlicher Sicherheit zu erkennen. Beim Menschen dagegen ist schon die Eingangspforte der Infektion ungeheuer verschieden und, wie wir wissen, für den Verlauf der Erkrankung durchaus nicht ohne Bedeutung. Des weiteren ist der Grad der Infektion abhängig von der Pathogenität der Erreger — englischen Forschern zufolge gibt es prontosilfeste Streptokokkenstämme — von ihrer Anzahl und dem Tempo ihres Eindringens in den menschlichen Körper. Schließlich ist die Reaktionslage beim einzelnen Menschen durchaus verschieden. Der Tierversuch lehrte uns, daß das möglichst frühe Einsetzen der Behandlung von geradezu ausschlaggebender Wichtigkeit ist, und gerade dieser Punkt ist es, der bei der Behandlung der menschlichen Streptokokkeninfektion nicht befolgt wird bzw. in vielen Fällen überhaupt nicht befolgt werden kann. Schließlich ist für die Beurteilung noch die Tatsache wichtig, daß viele Sepsisfälle, selbst solche mit einwandfreiem Nachweis der Erreger im Blut bei sorgfältiger Behandlung des Sepsisherdes ohne spezifische medikamentöse Therapie ausheilen. Es ist deshalb völlig unmöglich, im Einzelfall zu sagen, ob die Heilung mit Sicherheit auf ein angewandtes Mittel zurückzuführen ist. Nur der gleichzeitig durchgeführte Vergleich einer großen Anzahl behandelter und unbehandelter Fälle kann hier zum Ziele führen. Ein solcher Vergleich findet sich in der bisherigen Literatur nur in den zitierten Arbeiten von Colebrook und Kenny und betrifft nur Fälle von Puerperalinfektionen. Sein Ausfall läßt die Anwendung von Prontosil bei dieser Art von Streptokokkeninfektionen durchaus berechtigt erscheinen. Für Sepsisfälle von mehr interner Natur ist ein ähnlicher Vergleich noch nicht durchgeführt worden. Die vorhandene Literatur betrifft meist Einzelfälle, so daß es heute noch unmöglich ist, ein Urteil darüber abzugeben, ob und inwieweit Prontosil bei septischen Erkrankungen von internem Charakter wirksam ist. Aus dem Tierversuch ergibt sich keine Indikation, Prontosil bei anderen als Streptokokkeninfektionen zu verwenden, einzelne anders lautende klinische Mitteilungen vermögen diesen Satz nicht umzustoßen. Es ist deshalb auch nicht angängig, Fehlschläge in der Therapie

von Infektionen, die ausschließlich oder in der Hauptsache durch andere Erreger als Streptokokken hervorgerufen wurden, dem Prontosil zur Last zu legen.

b) Prontosil beim Erysipel.

Die experimentell festgestellte deutliche Wirkung des Prontosil auf Streptokokkeninfektionen der Maus ließ die Anwendung des neuen Mittels bei einer der häufigsten Streptokokkeninfektionen des Menschen, dem Erysipel aussichtsreich erscheinen. In der Tat erschienen denn auch innerhalb kurzer Zeit eine große Anzahl Veröffentlichungen, die über die Wirkung des Prontosil beim Erysipel berichteten. So behandelte Scherber 40 Fälle von Erysipel mit i. v. Gaben von 20 bis 40 ccm der 0.25%igen Prontosillösung, wobei er gleichzeitig eine sorgfältige Allgemeinbehandlung trieb. Über gleichzeitig behandelte Kontrollfälle sagt die Veröffentlichung nichts. Die Patienten waren bei der genannten Therapie durchschnittlich am vierten Tage fieberfrei. Rezidive sowie ein Weiterschreiten der Erkrankung bei Fällen von Erysipelas migrans konnte er bei dieser Art der Behandlung ebensowenig verhindern, wie die Bildung von tiefergreifenden Infiltrationen. Eine Kombination des Prontosil mit Omnadin erwies sich als ganz zweckmäßig. Auch bei peroraler Anwendung des Medikamentes waren die Ergebnisse recht ermutigend, die Zahl der Fiebertage sank auf durchschnittlich 3. Aus der Übersicht über alle mit Prontosil behandelten Erysipelfälle ergibt sich eine auffällige Milderung des Krankheitsverlaufes durch Abschwächung der Intensität und Verminderung der Dauer des Prozesses. Kramer berichtet über 23 erfolgreich mit Prontosil behandelte Erysipele bei denen ein völliger Versager überhaupt nicht beobachtet wurde. Die Entfieberung erfolgte meist am zweiten oder dritten Tage, durchschnittlich fielen Puls und Temperatur nach 4.3 Tagen zur Norm ab. Der gleiche Erfolg trat bei 23 nicht mit Prontosil behandelten Fällen erst nach 11.3 Tagen ein. Aus dem Bericht geht nicht mit Sicherheit hervor, ob die Kontrollfälle dem gleichen Zeitraum wie die mit Prontosil behandelten Fälle entstammen. 2 Kranke erwiesen sich als therapieresistent, wobei allerdings die geringe Dosierung des Mittels die Schuld tragen könnte. Kramer zieht die parenterale Einverleibung des Medikamentes der peroralen vor allem deshalb vor, weil dadurch wie Klee und Römer angeben, trotz viel geringerer Dosis für kurze Zeit eine etwas höhere Konzentration im Blut erreicht wird. Im Gegensatz zu

Scherber beobachtete er eine günstige Wirkung des Prontosil auf Gewebsinfiltrate, deren rasche Abgrenzung und Einschmelzung durch Prontosil gefördert wird. Tonndorf beobachtete die Wirkung des Prontosil bei 22 Erysipelkranken, bei denen das Erysipel seinen Ausgang von Erkrankungen des Ohres, der Nase und der Halsdrüsen nahm. Die durchschnittliche Wirkungszeit, gerechnet von der ersten Gabe bis zur Entfieberung betrug nur 2 Tage. Behandelt wurden Patienten aller Altersklassen. Die Wirkung des Prontosil zeigte sich außerdem in einem baldigen Stillstand des Exanthems, sowie einer deutlichen Besserung des Allgemeinbefindens. Die Prontosilanwendung berechtigt nicht dazu, bewährte chirurgische Eingriffe zu unterlassen. Um zu einer genügenden Wirkung zu kommen, muß man versuchen, einen „Prontosilspiegel in Blut und Geweben" zu erreichen, wozu sich die perorale Darreichung am besten bewährt; dabei genügen beim Erwachsenen 3×2 Tabletten täglich, bei Kindern 3×1 Tablette. Lampert behandelt seit Anfang des Jahres 1935 sämtliche Erysipele mit gutem Erfolg mit Prontosil. Die Temperatur fiel nach etwa 3 Tagen zur Norm ab, das Spannungs- und Hitzegefühl auf der Haut schwand, das Oedem ging zurück, der Allgemeinzustand besserte sich, nur die Rötung der Haut hielt etwas länger an. Wichtig ist, daß Prontosil noch einige Zeit nach der Entfieberung weitergegeben wird, da es sonst, wie es in einem Falle auch eintrat, zu einem Rezidiv kommen kann. Lampert hält Prontosil in der Erysipelbehandlung allen anderen Verfahren für überlegen, solange es noch nicht zu phlegmonösen Veränderungen gekommen ist. Vergleichende Untersuchungen über ultraviolette Bestrahlung, Sero- und Chemotherapie des Erysipels stellten Anghelescu und seine Mitarbeiter an. Unter möglichst gleichen Bedingungen wurden Erysipelkranke ausschließlich entweder mit Streptokokkenserum, Ultraviolettbestrahlung oder Prontosil behandelt. Dabei erwies sich die Serotherapie als völlig erfolglos, die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug 12 bis 14 Tage, häufig kam es zu Rezidiven und Serumkrankheit. Eine deutliche Wirkung zeigte die Ultraviolettbestrahlung. Der Krankenhausaufenthalt wurde auf durchschnittlich 8 Tage verkürzt, jedoch hat diese Art der Behandlung verschiedene Nachteile, so vor allem die Unmöglichkeit, sämtliche befallenen Hautstellen auf einmal, sowie die behaarten Partien ohne Entfernung der Haare zu bestrahlen. Die besten Erfolge konnten zweifellos mit Prontosil erzielt werden, von dem in 24 Stunden 8 Tabletten zu 0.3 g gegeben wurden. Dabei ergab sich folgendes:

Kritischer Fieberabfall in 1—2 Tagen. Plötzlicher Stillstand des Erythems, rasche Verringerung des Oedems, schnelle Schmerzlinderung. Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt betrug 6 Tage. Auch von Patienten mit Albuminurie und Haematurie wurde Prontosil gut vertragen, eine Beobachtung, die auch von Virgil, Pascal und Lazarescu bestätigt wird, für die eine Nierenstörung keine Kontraindikation für Prontosil bildet, da diese manchmal sogar günstig beeinflußt wird. Ähnliche Untersuchungen wie Anghelescu stellte Frankl an einem größeren Krankengut an. 44 Kranke wurden wegen eines leichten Erysipels nur lokal behandelt. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 7 Tage. 25 Kranke erhielten Urotropin, 20 Resorcin. Durchschnittliche Krankheitsdauer 10 Tage, der Heileffekt — gemeint ist der Hundertsatz der Fälle, die durch die alleinige Gabe des betreffenden Mittels gesund wurden — betrug 60%. 31 Kranke bekamen nur Rotlaufserum. Heileffekt 70%, Krankheitsdauer 10 Tage. Mit Röntgenbestrahlung wurden 130 Fälle behandelt, mit einem Heileffekt von 80% und einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 9 Tagen. Bei 28 Kranken wurden mehrere Behandlungsverfahren angewandt. 50 Patienten erhielten 3 mal täglich eine Tablette Prontosil 3 Tage lang. Am zweiten Tage fiel die Temperatur kritisch ab, das Erythem bildete sich rasch zurück, der Heileffekt betrug hier 100%, die durchschnittliche Krankheitsdauer nur 5 Tage. Nie kam es bei der Prontosilbehandlung zum Auftreten einer Wanderrose. Der Rezidivsatz bei Prontosil war 6%, bei der Röntgenbestrahlung 10%. Bei einem Teil der Patienten wurde während der ersten 24 Stunden noch ein leichtes Weiterschreiten des Prozesses beobachtet, in den zweiten 24 Stunden besserte sich das Krankheitsbild jedoch auffallend. Im differenzierten Blutbild zeigte sich parallel zum Absinken der Temperatur eine auffallende Abnahme der vorher vermehrten polymorphkernigen Leucocyten während der zweiten 24 Stunden. Beim rezidivierenden Erysipel sah Frankl Ausgezeichnetes von einer sich über 3 Monate erstreckenden täglichen Gabe von 2×1 Tablette Prontosil. Nach seinen Erfahrungen hält er die Prontosiltherapie des Erysipels jeder anderen Behandlungsart, auch der Röntgenbestrahlung, für überlegen. Brinkhaus beobachtete die Wirkung des Prontosil auf Erysipele, die als Komplikation eines Lupus vulgaris auftraten. Nachdem er diese vorher mit Höhensonnenbestrahlung und durch lokale Maßnahmen behandelt hatte, verwendet er seit Ende 1934 fast ausschließlich das Prontosil in Tabletten mit bestem Erfolge. Während das Fieber

nach Einsetzen der Höhensonnenbestrahlung durchschnittlich 3.9 Tage andauerte, fiel es bei der Prontosilbehandlung bereits nach 2.7 Tagen zur Norm ab. Brinkhaus sieht Prontosil beim Erysipel zur Zeit als das Mittel der Wahl an. Fasal empfiehlt Prontosil zur Behandlung der häufig im Gefolge von Verbrennungen auftretenden Erysipele. Durch diese Therapie sei diese früher gefürchtete Komplikation leicht und sicher zu beherrschen. Er selbst konnte so 5 Erysipele bei ausgedehnten Verbrennungen rasch und sicher ausheilen. Über gute Erfolge mit Prontosil beim Erysipel berichten weiterhin Schreus, der im Prontosil ein Spezifikum gegen das Erysipel sieht, ferner Imhäuser, Dörfler, Wehren, Bosse, Einhauser und Tiemann. Gantenberg und Thimme sahen bei einem schweren Gesichtserysipel am dritten und vierten Tag der Prontosilbehandlung eine deutliche Herz- und Vasomotorenschwäche, die ihrer Ansicht nach zum Teil durch das Prontosil bedingt war. Das Erysipel heilte, ebenso wie ein Brusterysipel bei einer Amme und ein Erysipel mit Phlegmone bei einem kleinen Kinde unter Prontosil prompt ab. Hartl hat 21 Erysipelfälle mit Prontosil behandelt, aber keinen bemerkenswerten Vorteil gegenüber anderen Medikamenten feststellen können. Mit dieser Beobachtung steht Hartl jedoch ziemlich allein.

Auch bei dem oft besonders schwer verlaufenden Erysipel des Säuglings und Kleinkindes haben eine ganze Reihe Autoren die gute Wirkung des Prontosil feststellen können. Maraun behandelte 14 erysipelkranke Kinder, von denen sich 3 in den ersten Lebenswochen, 4 in den ersten drei Lebensmonaten befanden, mit Prontosil. Der kritische Fieberabfall erfolgte spätestens 3 Tage nach Beginn der Behandlung, die Abblassung des Exanthems durchschnittlich am zweiten bis dritten Tage. Einmal trat am zehnten Tage ein Rezidiv auf, das auf Prontosil innerhalb von 24 Stunden abheilte. Püschel behandelte 4 Säuglingserysipele mit Prontosil. Während früher die Sterblichkeit dieser Erkrankung bis zu 80% betrug, konnte er alle 4 Säuglinge retten. Dabei waren diese zum Teil vorher erfolglos mit Bluttransfusionen und Röntgenstrahlen behandelt worden. Aus der Kinderklinik der Charité berichtet Junck über 6 Säuglingserysipele, von denen 5 durch Prontosil geheilt wurden. In der Regel kam es am zweiten Tag nach Einsetzen der Behandlung zu einem Abklingen des Prozesses. Ähnliche Erfolge sah Forstreuter. Von 17 erysipelkranken Säuglingen wurden 15 unter Prontosiltherapie gesund, 2, die nur wenig Prontosil erhalten hatten, starben. Nähere Angaben

lassen sich dem Bericht nicht entnehmen. Auch Wentzler hat 9 Fälle zum Teil mit sehr gutem Erfolg mit Prontosil behandelt, Opitz jedoch sah bei 30 Erysipelfällen unter einem Jahr keine eindruckvollen Erfolge. Auch hier fehlen nähere Einzelheiten. Bessau hält die Erfolge des Prontosil beim Erysipel auch junger Säuglinge für ganz eindeutig und sieht in dem Medikament den Anfang einer wirksamen Chemotherapie bei Streptokokkeninfektionen. Gmelin kommt auf Grund eines Vergleichs von 10 mit Prontosil behandelten Erysipelen mit 5 auf andere Art behandelten aus dem gleichen Jahre zu der Feststellung, daß durch das Mittel die Krankheitsdauer stark abgekürzt wird.

Diesen Mitteilungen aus der Literatur sei ein Fall aus der hiesigen Klinik angefügt.

Krankengeschichte A. W.

Ein 56jähriger Mann lag schon einige Zeit wegen einer Bronchopneumonie und einer Thrombophlebitis beider Oberschenkel in unserer Behandlung. Am 5. 6. 37 trat eine handtellergroße, sehr schmerzhafte Rötung und Schwellung an der Innenseite des rechten Oberschenkels auf, die sich allmählich über den ganzen Oberschenkel ausbreitete. Der Allgemeinzustand war schlecht, die Temperatur stieg auf fast 40°. Am 8. 6. 37 Verabreichung von 2 mal 20 ccm Prontosil i. m. am nächsten Tag Absinken des Fiebers, das Erythem blaßt ab, die Schwellung geht zurück. Am 10. 6. 37 ist das Erysipel fast völlig verschwunden, die Haut der befallenen Partien beginnt sich in großen Fetzen zu schälen. Die Bronchopneumonie sowie die Thrombophlebitis wurden durch Prontosil anscheinend nicht beeinflußt.

Es liegt durchaus nahe, die prompte Abheilung des Erysipels mit der Prontosilinjektion in Verbindung zu bringen.

Mit einer einzigen Ausnahme sind alle angeführten Autoren der Ansicht, im Prontosil ein äußerst wirksames Mittel gegen das Erysipel zu besitzen. Die mitgeteilten Resultate der klinischen Anwendung sind, besonders beim Erysipel des Kleinkindes, überzeugend. Eine besondere Bedeutung kommt vor allem den oben angeführten vergleichenden Beobachtungen Anghelescus und seiner Mitarbeiter, sowie denen Frankls zu, wonach sich das Prontosil in der Erysipelbehandlung allen übrigen Mitteln überlegen erweist. Durch sie erhält die Ansicht der Autoren eine Stütze, die im Prontosil beim Erysipel zur Zeit das Mittel der Wahl erblicken. Bei der Beurteilung des Erfolges sind beim Erysipel nahezu dieselben Einwände erhoben worden, wie bei der Sepsis. Große Variabilität des Krankheitsverlaufs, die Neigung der Erkrankung, von selbst auszuheilen, erschweren auch hier ein genaues und sicheres Urteil; doch ist heute die Zahl der mit Prontosil be-

handelten Erysipelfälle bereits so groß, daß diese Einwände ihre Bedeutung zum größten Teile verloren haben. Zusammenfassend läßt sich deshalb sagen, daß man durchaus berechtigt ist, das Prontosil bei der Therapie des Erysipels, besonders auch beim Erysipel des Kleinkindes zu verwenden und daß seine Anwendung erfolgversprechend ist.

c) Prontosil bei Cystitis, Pyelitis und Pyurie.

Über die Behandlung von Infektionen der Harnwege mit Prontosil berichtet als erster Imhäuser. Bei den 4 von ihm veröffentlichten Fällen wurden als Erreger haemolyitische bzw. anhaemolytische Coli im Urin nachgewiesen. Der Erfolg der Therapie war gut. Kurze Zeit nach Einsetzen der Behandlung trat Entfieberung ein, der Harnbefund wurde normal, die Kultur steril. Auch Rubritius konnte mit Prontosil nicht nur bei der Streptokokken- sondern auch bei der Colipyelitis beachtenswerte Erfolge erzielen, speziell bei alten chronischen, bisher jeder Behandlung trotzenden Fällen. Klose berichtet über 2 Fälle von chronischer Cystitis, bei denen andere interne und physikalische Mittel versagt hatten, welche unter Prontosilbehandlung prompt abheilten. Bei der einen Patientin ließen sich massenhaft Kokken im Urin nachweisen, nach 12 Behandlungstagen mit täglich 3×1 Tablette Prontosil fanden sich weder Leucocyten noch Kokken im Urin. Bei der zweiten Patientin handelte es sich um eine Cystitis + Urethritis, bei der sich reichlich Staphylokokken nachweisen ließen. Nach 12tägiger Behandlung mit der gleichen Dosis wie im ersten Fall war der vorher reichliche Ausfluß geschwunden, in der ersten Urinportion waren noch einige Filamente sichtbar, die zweite Portion war frei von Leucocyten und Bakterien. Über 8 erfolgreich mit Prontosil behandelt Cystopyelitisfälle berichtet Meißner. Er verwendet die gleiche Dosierung wie Klose, nämlich 3×1 Tablette pro die. In der Mehrzahl der Fälle wurde als Erreger Bacterium coli commune nachgewiesen. Ob am Schluß der Behandlung bakteriologische Kontrolluntersuchungen angestellt wurden, geht aus dem Bericht nicht hervor. Bosse konnte bei einem 77jährigen Mann mit starker Prostatahypertrophie und dadurch bedingter Stauungscystitis mit Prontosil eine wesentliche Besserung der sekundären Erkrankung erreichen. An der Würzburger Universitäts-Klinik wurde eine Reihe von Patienten mit Infektionen der Harnwege mit wechselndem Erfolge mit Prontosil behandelt, wobei sowohl die parenterale Therapie mit Prontosil solubile

als auch die perorale mit Prontosil album und flavum angewandt wurde. Das Ergebnis schildert die am Schluß angefügte Tabelle.

Bei Fall 1 handelte es sich um eine relativ geringe, aber hartnäckige Cystitis, die jeder üblichen Behandlung getrotzt hatte. 3 Tage nach Beginn der Behandlung mit Prontosil flavum war der Urinbefund praktisch normal. Nach der vorhergehenden erfolglosen Behandlung mit den sonst gebräuchlichen Cystitismitteln dürfte ein zufälliges Zusammentreffen der Prontosiltherapie mit dem Abklingen der Krankheitserscheinungen ziemlich unwahrscheinlich sein und man begeht wohl keinen Fehler, wenn man das Abheilen der Cystitis mit dem Prontosil in Verbindung bringt.

Ähnlich liegt der Fall 2. Auch hier war anfangs eine Behandlung mit den üblichen Mitteln versucht worden, ohne daß innerhalb von 6 Tagen ein nennenswerter Erfolg erreicht werden konnte. Zu Beginn der Therapie mit Prontosil fanden sich im Urin noch reichlich Leucocyten und Epithelien, auch die subjektiven Beschwrden waren recht beträchtlich. 4 Tage später ließen sich im Urin keine pathologischen Formelemente mehr nachweisen, das Fieber war abgeklungen, die Schmerzen ganz verschwunden. Zweifellos war die gleichzeitig bestehende Pyelitis bereits im Abheilen begriffen, als die Prontosiltherapie einsetzte, das Verschwinden des Eiweißes aus dem Urin ist ein Zeichen dafür. Das schnelle Normalwerden des Urinsedimentes läßt aber gleichwohl die Annahme zu, daß das Prontosil bei der Abheilung der Cystitis wesentlich beteiligt war.

Die dritte Patientin lag bei uns wegen einer croupösen Pneumonie mit anschließender Thrombose der Vena femoralis links. Interkurrent gesellte sich eine haemorrhagische Cystitis hinzu, bei deren Behandlung, abgesehen von Spülungen mit Wernarzer Wasser, nur Prontosil verwendet wurde, und zwar in Form von Injektionen und Tabletten. 3 Tage nach Beginn der Prontosilgaben wurde der anfangs massive Sedimentbefund normal. Das Fieber dagegen stieg abends immer noch auf über 38°, wobei allerdings berücksichtigt werden muß, daß gleichzeitig noch eine Pneumonie bestand. Es gelang nicht, aus dem Katheterurin irgendwelche Erreger zu züchten, so daß man vielleicht annehmen könnte, es habe sich um eine Cystitis, hervorgerufen durch eine toxische Schädigung der Blasenwand, gehandelt. Dieser Einwand läßt sich nicht sicher entkräften. Aus diesem Grunde ist eine einwandfreie Beurteilung des Falles nicht durchführbar.

Im vierten Falle handelt es sich um eine heftige Cystitis mit Beteiligung des rechten Nierenbeckens und der rechten

Niere. Im Urin Alb. Trübung, im Sediment wenig Erythrocyten, mäßig Epithelien und massenhaft Leucocyten. Bakteriologisch wurde im Katheterurin Bacterium coli nachgewiesen. Der Patient erhielt sofort nach der Aufnahme Prontosil solubile drei Tage lang. Innerhalb dieser 3 Tage sank die anfangs 39.2° betragende Temperatur auf normale Werte ab, der Sedimentbefund besserte sich wesentlich, das Brennen in der Blase, der schmerzhafte Harndrang ließen nach, das Allgemeinbefinden hob sich zusehends. Die Besserung des ganzen Krankheitsbildes war auffallend. Aus einem nicht mehr feststellbaren Grunde wurde nun das Prontosil abgesetzt und die Behandlung mit den üblichen Mitteln zu Ende geführt. Bei einer bakteriologischen Kontrolluntersuchung nach 14 Tagen blieb die Kultur steril. Bei diesem Patienten hatte man ganz eindeutig den Eindruck, daß das schnelle Abklingen der sehr heftigen Cystitis sicher auf das Prontosil zurückzuführen sei.

Fall 5 ist in mancher Hinsicht dem Fall 3 vergleichbar. Hier trat eine haemorrhagische Cystitis zu einer schon bestehenden Infektionskrankheit, in diesem Falle zu Masern mit einer Meningitis serosa. Hier wie dort gelang es nicht, Erreger aus dem Urin zu züchten. Die Normalisierung des Urinbefundes — es fanden sich anfangs im Sediment massenhaft Erythrocyten und reichlich Leucocyten — erfolgte nach 10 Tagen. Zur Behandlung wurde diesmal Prontosil album verwandt.

Bei Fall 6 bestand eine Cystitis mäßigen Grades. 3 Tage nach Beginn der Prontosilbehandlung hatte Patient keine Temperatur mehr, im Sediment waren keine pathologischen Bestandteile mehr nachzuweisen. Auch hier wurde das weiße Prontosil verwandt. Vorsichtshalber wurde es noch 4 Tage weitergegeben, um ein Wiederaufflackern der Erkrankung zu vermeiden.

Fall 7 und 8 sollen gemeinsam besprochen werden, da sie beide Besonderheiten im Verlauf aufweisen. Bei beiden handelte es sich um eine auch bakteriologisch sichergestellte Colicystitis, bei Fall 7 von chronischem Charakter, bei Fall 8 von mehr akuter Natur mit Beteiligung vor allem des rechten Nierenbeckens. Fall 7 wurde mit Prontosil album behandelt, Fall 8 erhielt i. m. Injektionen von Prontosil solubile. Dieser erhielt das Mittel über 13 Tage, bei jenem wurde es während 10 Tagen angewandt, bei beiden in einer Dosierung, die als durchaus genügend angesehen werden muß. In beiden Fällen fiel die Temperatur unter der gewählten Behandlung während weniger Tage zur Norm ab, ohne daß es gelungen wäre, auch

den pathologischen Sedimentbefund irgendwie zu beeinflussen. Bei der akuten Cystopyelitis konnten wir dann durch Cylotropin noch das Verschwinden der Bakterien aus dem Harn erreichen, bei der chronischen Cystitis im Fall 8 war der Urinbefund bei der Entlassung im wesentlichen der gleiche wie bei der Aufnahme. Bei beiden Erkrankungen war also eine fiebersenkende Wirkung des Prontosil zu beobachten, ohne wesentliche Beeinflussung des cystitischen Harnbefundes.

Bei den beiden letzten in der Tabelle angeführten Fällen Fonnten wir mit der Prontosiltherapie keinen Erfolg verzeichnen. Als Erreger fanden wir im Fall 9 Staphylococcus albus, im Fall 10 Streptokokken und Coli. Die Erklärung für das Versagen des Prontosil ist wohl darin zu suchen, daß der im Fall 9 gefundene Erreger, wie auch mehrfach im Tierexperiment nachgewiesen wurde, auf Prontosil kaum anspricht, während es im Fall 10 unmöglich war, kausal vorzugehen, nämlich den die Entzündung unterhaltenden, schon vor mehreren Jahren röntgenologisch sichergestellten Ausgußstein im linken Nierenbecken operativ zu entfernen, da der Patient beharrlich die Operation verweigerte. Aus diesem Grunde mußte hier die Prontosiltherapie, wie jede andere interne Behandlung auch, erfolglos bleiben.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß wir in den Fällen 1, 2, 4 und 6 eine deutliche günstige Beeinflussung der Erkrankung gesehen zu haben glauben. Die Fälle 3 und 5 möchten wir aus den oben bereits erwähnten Gründen von der Beurteilung ausschließen, trotzdem wir den Eindruck hatten, als habe auch hier das Prontosil ganz günstig gewirkt. In den Fällen 7 und 8 kann man bestenfalls von einem Teilerfolg sprechen. Bei Fall 9 und 10 blieb Prontosil ohne Wirkung, was man allerdings nach Lage der Fälle nicht ohne weiteres als Versagen des Mittels bezeichnen darf. Wenn also nach unseren Erfahrungen die Wirkung des Prontosil auf die Infektion der Harnwege des Erwachsenenx keine unbedingt sichere ist, so scheint es doch so, als ob sich die kindliche Pyurie durch das neue Mittel besser beeinflussen ließe. Als erster versuchte Temming das Prontosil bei 3 Kindern, die an Pyurie erkrankt waren und konnte eine befriedigende Wirkung feststellen. In allen 3 Fällen fiel das Fieber, das teilweise über 40° betragen hatte, innerhalb weniger Tage ab. Gleichzeitig erfolgte eine entscheidende Besserung des Allgemeinbefindens, während Eiweiß und Leucocyten erst nach einiger Zeit aus dem Urin verschwanden. Nach Klein ist Prontosil imstande, die Krankheitsdauer abzukürzen, rasche

Entfieberung zu erreichen und die Zahl der Rezidive zu vermindern. Wie Temming beobachtete auch Klein, daß der Urinbefund später als die Temperatur zur Norm zurückkehrte. In einem angeführten Falle wuchsen in einer Bouillonkultur Coli in atypischer Weise und zeigten erst beim Überimpfen in eine zweite Buillon wieder typisches Wachstum. Dies Verhalten wird von Klein als Schädigung der Colibazillen durch das Prontosil gedeutet. Huber berichtet über 14 Mädchen, die an Colipyurie erkrankt waren und zwar 2 Säuglinge, 8 Kleinkinder und 4 Schulkinder, die er mit Prontosil behandelte. Nach im allgemeinen 3 Tagen verschwand das Fieber, zugleich besserte sich das Allgemeinbefinden wesentlich. Die längste Fieberdauer nach Einsetzen der Behandlung betrug $1\frac{1}{2}$ Wochen. Der Urinbefund wurde in frühestens 5 und spätestens 18 Tagen normal. Ein Rezidiv trat nur einmal auf. Pernice konnte bei 13 Kindern von 18 beobachteten Pyurien mit Prontosil schnelle Heilung erzielen. 2 auftretende Rezidive wurden durch erneute Prontosilzufuhr sicher bekämpft. Bei einem Kind blieb das Mittel ohne Erfolg. Bei sehr hohem Fieber, Menigismus und Erbrechen wurde gleichzeitig Coliserum injiziert, worauf die genannten Erscheinungen zwar zurückgingen, die Pyelocystitis aber nicht beeinflußt wurde. Maraun konnte Prontosil bei 38 pyuriekranken Kindern 33 mal mit Erfolg anwenden. Die durchschnittliche Heildauer lag zwischen 8 und 14 Tagen. Der Temperaturabfall erfolgte meist kritisch am dritten bis fünften Tage, verbunden mit sichtlicher Besserung des Allgemeinbefindens. Der Urin wies nach Abschluß der Behandlung meist keine krankhaften Bestandteile mehr auf. In 6 Fällen bestand bei klinisch geheilter Pyurie die Coliurie weiter. Rezidive wurden 5 mal beobachtet. Bei 5 Kindern blieb Prontosil wirkungslos, ein plausibler Grund dafür wurde nicht gefunden. Auch Forstreuter und Opitz berichten von Versagern, die sie mit der Prontosiltherapie der Pyurie erlebten. Eine Erklärung für dieses Versagen findet sich vielleicht in der Beobachtung, die Meyer zur Hörste bei der Behandlung erysipelkranker Kinder mit Prontosil machte. Danach gelangt die jetzt allein im Handel befindliche Prontosil-Base unter wesentlicher Mitwirkung der Magensalzsäure zur Lösung und Resorption. Er setzte deshalb in Fällen, wo das Prontosil anfangs versagte, etwas verdünnte HCl hinzu und kam dadurch noch zum Erfolg. Da im Säuglings- und Kleinkindesalter eine Hypacidität nicht gerade selten ist, dürfte sich dieses Verfahren in allen Fällen rechtfertigen, wo ein Erfolg mit dem Mittel nicht sofort zu erzielen ist.

Sowohl aus dem Schrifttum wie aus den an der Würzburger Medizinischen Universitäts-Klinik gemachten Beobachtungen geht hervor, daß die Prontosilbehandlung von Infektionen der ableitenden Harnwege die bisherigen Methoden keineswegs übertrifft. Eine Ausnahme davon scheint die Pyurie der Kinder zu machen. Neben vielen Fällen, bei denen man einen Erfolg der Behandlung mit Prontosil wohl annehmen konnte, fanden wir sowohl im eigenen Material als auch in den Veröffentlichungen anderer Autoren einen nicht unbeträchtlichen Hundertsatz von Versagern. Außerdem fehlen in fast allen Berichten Angaben über die Beobachtung von Kontrollfällen, wodurch ein sicheres Urteil sehr erschwert wird. Da es fast den Anschein hat, als ob in solchen Fällen, in denen die Therapie mit den üblichen Mitteln versagt, dem Prontosil manchmal noch ein Erfolg beschieden sei, kann man seine Anwendung in diesen Fällen versuchen. Bei der kindlichen Pyurie scheint seine Wirkung ein bessere zu sein. Es entspräche das bis zu einem gewissen Grade seinem Verhalten beim Erysipel der Erwachsenen und Kleinkinder.

d) Prontosil bei Infekarthritis.

Die Herstellerfirma empfiehlt die Verwendung von Prontosil auch bei der Infektarthritis. In der Literatur finden sich darüber verhältnismäßig wenig Angaben. Gantenberg und Thimme berichten über 8 Fälle von chronischer und akut rezidivierender Infekarthritis, bei denen Prontosil zu wesentlicher Besserung oder schneller Heilung führte. Bei 2 sekundärchronischen Infektarthritiden blieben alle anderen Mittel wirkungslos, erst die konsequente Prontosiltherapie erreichte eine Beseitigung der Schmerzen und wesentliche Besserung der Gelenkfunktionen. Die gleiche günstige Wirkung wurde mit der Prontosilbehandlung bei einem akut rezidivierenden Gelenkrheumatismus mit Erythema nodosum erzielt. Bei einer schweren sekundär-chronischen Infektarthritis mit allgemeiner Psoriasis vulgaris wurde durch eine länger als 2 Monate durchgeführte Prontosilkur eine Heilung erreicht, wobei gleichzeitig mit der Abheilung des Gelenkrheumatismus die Psoriasis verschwand. Bei einem anderen Fall von sekundär-chronischer Infektarthritis mit leichter Schuppenflechte und gleichzeitig bestehender Lues war der Erfolg der Prontosilbehandlung nicht eindeutig, ebenso wie in mehreren anderen Fällen. Prontosil versagte in 2 Fällen von sicherer sekundär-chronischer Infektarthritis, außerdem bei einem akuten Gelenkrheumatis-

mus. Kämmerer konnte bei einigen Fällen von in dem Referat nicht näher bezeichneten Gelenkrheumatismus mit Prontosil keine sicheren Erfolge erzielen, was seiner Meinung nach vielleicht auf die angewandten zu geringen Dosen zurückzuführen war, die Dosierung selbst läßt sich aus dem Bericht nicht erkennen. Eine manchmal anfangs auftretende schmerzhafte Reaktion in den befallenen Gelenken wird von Kämmerer mit dem Prontosil in Verbindung gebracht. Während Recknagel über günstige Wirkung des Prontosil beim chronischen Gelenkrheumatismus berichtet, halten Klee und Römer das Mittel bei dieser Form der Polyarthritis rheumatica für wirkungslos, überhaupt scheinen ihnen die Ergebnisse der Prontosilbehandlung beim Gelenkrheumatismus noch nicht spruchreif.

An der hiesigen Klinik wurden einige Fälle von Gelenkrheumatismus mit Prontosil behandelt, ohne daß ein Erfolg zu beobachten gewesen wäre. Bei 2 Patienten beobachteten wir, genau so wie Kämmerer auf die Prontosilzufuhr eine schmerzhafte Reaktion in den befallenen Gelenken. Im einen Falle handelte es sich um eine 38jährige Patientin, die wegen eines akuten Gelenkrheumatismus schon 2 Wochen ohne Erfolg mit Natrium salycilium, Pyramidon und Melubrin behandelt worden war. Es wurden nun an 3 aufeinanderfolgenden Tagen am ersten Tage 10 ccm Prontosil i. m. und 6 Tabletten per os, am zweiten Tage 20 ccm i. m. und 6 Tabletten per os und am dritten Tage nochmals 10 ccm i. m. gegeben. Auf die Krankheitserscheinungen blieb dies ohne jeden günstigen Einfluß, im Gegenteil, am dritten Tage klagte die Patientin über weit heftigere Gelenkschmerzen als in der vorhergehenden Zeit. Aus diesem Grunde wurde Prontosil wieder abgesetzt. Die zweite Patientin litt an einer chronischen Polyarthritis rheumatica. Wir behandelten sie vom dritten Tage nach der Einlieferung bis zum achten Tage einschließlich mit täglich bis zu 20 ccm Prontosil i. m., wozu wir am vierten und fünften Tage noch 3 Tabletten Prontosil flavum gaben. Da wir mit dieser Medikation jedoch keinerlei Einwirkung auf die Erkrankung erzielen konnten, wurde Prontosil durch Melubrin ersetzt. Etwa 3 Wochen später trat zu dem Gelenkrheumatismus eine interkurrente Angina, die mit Prontosil in 5 Tagen abheilte. Auf die Polyarthritis blieb das Mittel wieder ohne jeden Einfluß. Weitere 10 Tage später machten wir nochmals einen Versuch mit Prontosil, in dem wir 20 ccm i. m. verabreichten. Kurz darauf klagte Patientin über heftige Schmerzen in den befallenen Gelenken, was Veranlassung gab, das Mittel

endgültig abzusetzen. Bei beiden Fällen traten also heftige schmerzhafte Gelenkreaktionen auf, die wir nach Lage der Fälle nur auf das Prontosil zurückführen können. Es könnte natürlich der Einwand der zu geringen Dosierung gemacht werden, da jedoch schon bei der verhältnismäßigen kleinen Menge derartige Reaktionen auftraten, schien es uns geraten, die Therapie mit anderen Mitteln fortzusetzen.

Ein Überblick über die in der Literatur vorhandenen Fälle und über die Beobachtungen an der Würzburger Medizinischen Universitäts-Klinik ließ uns zur Auffassung kommen, daß die Ergebnisse der Prontosiltherapie beim Gelenkrheumatismus mit infektiöser Aetiologie eine sichere Beurteilung noch nicht zulassen. Anscheinend ist es aber doch so, daß das Prontosil dem Salycil und ähnlichen Präparaten nicht überlegen ist, ja, daß bei seiner Anwendung mit Rücksicht auf die von Kämmerer und die an der hiesigen Klinik gemachten Beobachtungen Vorsicht am Platze ist.

e) Prontosil bei sonstigen Erkrankungen.

Es ist beinahe als selbstverständlich zu bezeichnen, daß man nach den teilweise geradezu begeisterten Berichten über die klinischen Erfolge des Prontosil dieses auch bei allen möglichen anderen Erkrankungen infektiöser Art anwandte. So berichten Berger und Schnetz über einen Erfolg mit Prontosil bei Morbus Bang. Es handelte sich um einen Kranken mit serologisch sichergestellter Banginfektion, der bereits 5 Wochen lang erfolglos mit Neosalvarsan behandelt worden war. Durch Prontosil per os und i. m. konnte in wenigen Tagen völlige Fieberfreiheit erzielt werden. Auch bei einer Nachuntersuchung nach $3\frac{1}{2}$ Monaten erwies sich der Patient als gesund, Rückfälle waren nicht mehr aufgetreten. Schmidt verwendete Prontosil mit Erfolg bei 3 Fällen von Typhus abdominalis. Bei dem einen lag gleichzeitig eine Infektion mat Paratyphus-B vor. Das Mittel wurde teils peroral, teils i. m. verabreicht. Bei allen 3 Patienten trat kurze Zeit nach Einsetzen der Behandlung eine deutliche Wendung zur Besserung ein. Nach Schmidt scheint Prontosil besonders bei den sogenannten toxischen Typhuserkrankungen mit Erfolg verwendbar zu sein. Im Gegensatz zu Schmidt konnten Klee und Römer bei einer Typhusepidemie mit Prontosil keine Erfolge erzielen. Pongratz konnte mit Prontosil 3 Fälle von Meningitis epidemica — bei zweien kombinierte er das Mittel mit Meningokokkenserum — heilen. Er zieht daraus den Schluß,

daß Prontosil geeignet ist, die Serumtherapie günstig zu beeinflussen. Seine klinischen Beobachtungen stimmen überein mit den Experimenten von Proom, der durch Paraaminophenyl-Sulfonamid (entspricht dem Prontosil album) Mäuse gegen intraperitoneale Meningokokkeninfektion schützen konnte und deshalb zu einem Versuch mit Prontosil album bei Meningokokkenerkrankungen des Menschen rät.

Ausgehend von der Erkenntnis, daß der akute Filariaanfall sich meist als eine Lymphangitis, bedingt durch haemolytische Streptokokken darstellt, gab Keil einem 36jährigen Kreolen mit etwa alle 8 Tage auftretenden Anfällen Prontosil i. m. und konnte ihn damit 5 Monate anfallsfrei halten. Nach Absetzen des Mittels traten die Anfälle wieder auf. Auf die Filariasis blieb Prontosil ohne Einfluß. Da Keil seine Beobachtungen an Leprakranken machte, die gleichzeitig eine Filariainfektion hatten, achtete er auch auf das Verhalten der Lepra auf Prontosilgaben, konnte aber auch hier keinerlei Wirkung feststellen.

Bingold berichtet über die erfolgreiche Behandlung eines Falles von Lymphogranulomatose mit Prontosil. Die Diagnose wurde nur aus den klinischen Symptomen gestellt, die histologische Untersuchung einer exstirpierten Drüse ergab keinen eindeutigen Befund. Unter dauernder i. v. Prontosilbehandlung blieb der Patient ein Vierteljahr fieberfrei. Danach ging man zu peroraler Verabreichung über, bei weiterem völligem Wohlbefinden des Patienten. Der schließliche Ausgang der Erkrankung geht aus dem Bericht nicht hervor.

Über die Behandlung der Gonorrhoe mit Prontosil liegen 2 Veröffentlichungen vor. Nach Ehlers ist das Prontosil bei peroraler Anwendungsweise zur Therapie des Trippers ungeeignet, da so hohe Dosen verabreicht werden müssen, daß unangenehme Nebenwirkungen wie Erbrechen und Exantheme auftreten. Im Gegensatz dazu verwandten Dees und Colston Prontosil album mit gutem Erfolg bei 19 gonorrhoischen Infektionen der unteren Harnwege. Bei 6 Patienten war die Wirkung des Mittels nicht sehr überzeugend.

Bei all diesen Mitteilungen handelt es sich, abgesehen von der Veröffentlichung von Dees und Colston um Einzelfälle, die schon aus diesem Grunde eine sichere Beurteilung nicht zulassen. Dazu kommt noch, daß nicht überall die Diagnose mit der wünschenswerten Klarheit gestellt werden konnte. Beachtung verdient vielleicht die Mitteilung von Pongratz über die 3 Fälle von Meningitis epidemica, die ja durch die Untersuchungen von Proom experimentell gestützt ist, jedoch

bedarf es auch bei dieser Erkrankung ebenso natürlich wie in allen mitgeteilten Fällen weiterer eingehender klinischer Beobachtung, um die Wirkung des Prontosil bei Erkrankungen der in diesem Absatz geschilderten Art zu erkennen. Soviel kann jedoch gesagt werden, daß die Filariasis ebenso wie die Lepra durch Prontosil nicht beeinflußt werden, auch die Erfolge beim Typhus abdominalis scheinen trotz der von Schmidt mitgeteilten Fälle sehr problematischer Natur.

Dosierung.

Als letztes ist nun noch die Frage der Dosierung zu besprechen. Wie hoch soll man dosieren und welches Prontosil soll man im einzelnen Falle anwenden? Es scheint so, als ob dem Prontosil flavum eine besondere Affinität zur Haut zukäme. Domagk rät deshalb, dieses vor allem bei Erkrankungen des Integuments zu verwenden. Die Injektion als Prontosil solubile kann auf schwere Erkrankungen mehr septischer Natur beschränkt werden und wird am besten kombiniert mit der peroralen Verabreichung angewendet. Die Injektion soll nur i. m. erfolgen und ist als solche nach den bisherigen Erfahrungen durchaus ausreichend. Von der i. v. Injektion ist wegen der früher geschilderten Nebenwirkungen abzuraten. Das Prontosil album schließlich wird überall da Verwendung finden, wo aus irgendeinem Grunde die bei den anderen Präparaten auftretende Verfärbung der Haut und des Urin unerwünscht ist. Als Dosierung beim Erwachsenen empfiehlt Domagk je nach Lage des Falles 4—6 Tabletten Prontosil flavum oder album täglich, bzw. 10—30 ccm Prontosil solubile auf mehrere Injektionen verteilt. Diese Angaben decken sich mit den Erfahrungen der hiesigen Klinik. Bei kombinierter Verwendung dürften täglich 6 Tabletten per os und etwa 10 bis 20 ccm i. m. in den meisten Fällen ausreichend sein. Zur Behandlung von Säuglingen und Kindern ist Prontosil nach Maraun am besten in folgender Weise zu dosieren: Ganz junge Säuglinge erhalten 3—4 mal täglich $^1/_4$ Tablette, ältere Säuglinge 2—3 mal täglich $^1/_2$ Tablette, größere Kinder 3 mal 1 ganze Tablette. Bei diesen kann man auch unbesorgt die i. m. Injektion zur Therapie heranziehen. Um den Erscheinungen von Seiten des Magens vorzubeugen, wird Prontosil am besten nach den Mahlzeiten verabreicht. Bei Infektionen im Bereich der Mundhöhle empfiehlt es sich nach Domagk, die Tabletten zerkauen zu lassen, um eine Resorption direkt am Ort der Infektion zu erzielen. In manchen Fällen wird es auch nötig

werden, das Mediment als Klysma zu geben. Zu beachten ist schließlich noch, daß, wie Meyer zur Hörste als erster beobachtete, bei subaciden Säureverhältnissen im Magen die Resorption des basischen Prontosil verlangsamt ist. In solchen Fällen empfiehlt sich die gleichzeitige Verordnung von Acidum hydrochloricum.

Zusammenfassung.

Nach Besprechung der Wirkungen und Nebenwirkungen des Prontosil im Tierexperiment wird der Versuch gemacht, an Hand des Schrifttums und eigener Beobachtungen ein Urteil über die Wirkung des Prontosil bei infektiösen Erkrankungen des Menschen abzugeben. Danach ist folgendes zu sagen:

Die Wirkung beim Tier beschränkt sich in der Hauptsache auf Infektionen mit Streptococcus haemolyticus. Aus dem Tierversuch ergeben sich deshalb keinerlei Indikationen, Prontosil bei anderen als durch haemolytische Streptokokken verursachten Erkrankungen des Menschen zu verwenden.

Aus dem Tierversuch ergibt sich weiterhin die Notwendigkeit, Prontosil möglichst frühzeitig und in ausreichender Dosierung zu verwenden, wenn überhaupt eine Wirkung erzielt werden soll.

Nach den heutigen Erfahrungen kann Prontosil mit Erfolg verwendet werden beim Erysipel. Seine Wirkung scheint beim Erysipel des Säuglings und Kleinkindes eine bessere zu sein, als bei dem des Erwachsenen.

Die Erfolge der Prontosilbehandlung der Streptokokkensepsis des Menschen sind problematisch. Am besten scheinen ebenso wie bei allen anderen Präparaten die Sepsis post partum bzw. post abortum auf das Mittel anzusprechen. Es besteht keine Indikation gerade Prontosil anzuwenden, da ein erheblicher Fortschritt gegenüber den bisher üblichen Mitteln nicht festzustellen ist.

Die Erfolge der Prontosilbehandlung bei Infektionen der ableitenden Harnwege sowie bei der Infektarthritis sind noch fragwürdiger. Vor allem sind hier die Unterlagen für eine sichere Beurteilung zu gering.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Dozent Dr. med. Horster für die Überlassung des Themas und seine Anregungen zu dieser Arbeit meinen aufrichtigsten Dank aussprechen.

Ich versichere, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt und keine anderen als die angegebenen Quellen benutzt habe. Karl Boller.

Schrifttum.

Domagk: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 7 S. 250.

— Klin. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 44 S. 1585.

Mietsch u. Klarer: Zit. aus Domagk. Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 7 S. 250.

Levaditi u. Vaismann: Zit. aus Bürgers. Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1937 Nr. 17 S. 672.

Colebrook u. Kenny: Lancet Jahrg. 1936 Nr. 5884 S. 1279.

— Lancet Jahrg. 1936 Nr. 5910 S. 1319.

Long u. Bliss: Journ. Amer. Med. Ass. Jahrg. 1937 Nr. 1 S. 32.

Bosse: Diss. Marburg 1935.

— Fortschr. Ther. Jahrg. 1936 Nr. 9 S. 540.

Klemp: Diss. Münster 1935.

Berger: Klin. Wschr. Jahrg. 1937 Nr. 2 S. 53.

Bürgers: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1937 Nr. 17 S. 672.

Proom: Lancet Jahrg. 1937 S. 17.

Buttle, Gray u. Stephenson: Lancet Jahrg. 1936 Nr. 5884 S. 1286.

Trefouël u. Mitarbeiter: Zit. aus Goissedet u. Mitarb. Compt. rend. Soc. de biol. Jahrg. 1936 S. 1082.

Goissedet, Despois, Gailliot u. Mayer: Compt. rend. Soc. de biol. Jahrg. 1936 S. 1082.

Colebrook, Buttle u. O'Meara: Lancet Jahrg. 1936 Nr. 5910 S. 1323.

Trefouel, Nitti u. Bovet: Zit. aus Colebrook, Buttle u. O'Meara. Lancet Jahrg. 1936 Nr. 5910 S. 1323.

Weese u. Hecht: Zit. aus Domagk. Klin. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 44 S. 1585.

Williams: Lancet Jahrg. 1936 Nr. 5902 S. 872.

Virgil, Pascal u. Lazarescu: Klin. Wschr. Jahrg. 1937 Nr. 6 S. 203.

Weinberg, Mellon u. Shinn: Journ. Amer. Med. Ass. Jahrg. 1937 Nr. 23 S. 1948.

Ley: Munch. Med. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 27 S. 1092.

Kämmerer: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 31 S. 1263.

Gantenberg u. Thimme: Med. Welt. Jahrg. 1935 Nr. 28 S. 1009.

Hörlein: Lancet Jahrg. 1935 Vol. 229 S. 840.

Imhäuser: Med. Klin. Jahrg. 1935 Nr. 9 S. 282.

Roth: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 43 S. 1734.

Foulis u. Barr: Dtsch. Med. Wschr. 1937 Nr. 24 S. 950. Ref. nach Brit. Med. Journ. Nr. 3973.

Anselm: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 7 S. 264.
Schranz: Münch. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 11 S. 419.
Hofmann: Fortschr. Ther. Jahrg. 1935 Nr. 12 S. 762.
Recknagel: Münch. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 18 S. 704.
Einhauser: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 36 S. 1463.
Schmidt: Münch. Med. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 52 S. 2122.
Handfield-Jones: Lancet Jahrg. 1936 Nr. 5902 S. 833.
Davidson: Lancet Jahrg. 1936 Nr. 5909 S. 1273.
Fuge: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 42 S. 1672.
Scherber: Wien. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 28 S. 738 u. Nr. 11 S. 284, Nr. 13 S. 346, Nr. 14 S. 376.
Kramer: Münch. Med. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 15 S. 608.
Klee u. Römer: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 7 S. 253.
Tonndorf: Med. Klin. Jahrg. 1936 Nr. 38 S. 1307.
Lampert: Zentr. Bl. f. Chir. Jahrg. 1935 Nr. 50 S. 2947.
Anghelescu u. Mitarbeiter: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 49 S. 1639.
Frankl: Med. Welt. Jahrg. 1937 Nr. 22 S. 754.
— Klin. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 43 S. 1563.
— Dermat. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 49 S. 1614.
Brinkhaus: Med. Welt. Jahrg. 1936 Nr. 51 S. 1845.
Fasal: Klin. Wschr. 1937 Nr. 21 S. 729.
Schreus: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 7 S. 255.
Dörfler: Münch. Med. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 47 S. 1913.
Wehren: Schweiz. Med. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 28 S. 665.
Tiemann: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 31 S. 1233.
Hartl: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 40 S. 1641.
Maraun: Kinderärztl. Praxis. Jahrg. 1936 Nr. 10 S. 445.
Püschel: Fortschr. Ther. Jahrg. 1937 Nr. 2 S. 96.
Junck, Opitz, Wentzler, Bessau u. Forstreuter: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 19 S. 794.
Gmelin: Münch. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 6 S. 221.
Rubritius: Med. Klin. Jahrg. 1936 Nr. 37 S. 1240.
Klose: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 22 S. 898.
Meissner: Med. Klin. Jahrg. 1937 Nr. 3 S. 95.
Temming: Kinderärztl. Praxis. Jahrg. 1935 Nr. 9 S. 400.
Klein: Med. Klin. Jahrg. 1936 Nr. 28 S. 940.
Huber: Münch. Med. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 49 S. 2014.
Pernice: Kinderärztl. Praxis. Jahrg. 1936 Nr. 7 S. 304.
Meyer zur Hörste: Klin. Wschr. Jahrg. 1936 Nr. 44 S. 1602.
Berger u. Schnetz: Med. Klin. Jahrg. 1937 Nr. 18 S. 594.
Pongratz: Dtsch. Med. Wschr. Jahrg. 1937 Nr. 26 S. 1015.
Keil: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Jahrg. 1936 Nr. 9 S. 400.
Bingold: Münch. Med. Wschr. Jahrg. 1935 Nr. 22 S. 871.
Ehlers: Med. Klin. Jahrg. 1936 Nr. 43 S. 1486.

Tabelle zu Seite 25.

Nr.	Name, Alter Geschlecht	Diagnose	Bakteriol-Untersuchung	Beginn der P.-Behandlg. Tage nach Erkrankung	Beginn der P.-Behandlg. Tage nach Einl.	Prontosil Menge	Prontosil Dosierung	Sonstige Medikamente	Bemerkungen
1.	Fritz St. männl. 28 Jahre	Zystitis	—	?	5	33 Tabletten in 11 Tagen Prontosil flavum	3 × 1 Tablette täglich	Fol. uv. ursi. Cylotropin, Amphotropin, Pyridium. Während der Behandlungszeit mit P. keine anderen Medikamente.	Keine Besserung der Zystitis auf die üblichen Mittel. Diese wurden deshalb abgesetzt. Am dritten Tage der Prontosilbehandlung keine Blasenbeschwerden. Im Urin nur noch vereinzelt Leukozyten. (Anfangsbefund: Albumen pos., vereinzelt Erythro. Mäßig Leukozyten.) Zur Vorsicht wird P. noch einige Zeit weitergegeben.
2.	L. M. weiblich 27 Jahre	Cystopyelitis	–	20	6	60 Tabletten in 10 Tagen Prontosil album	3 × 2 Tabletten täglich	Vor der P. Therapie Nierenbeckenspülung m. Argolaval. Fol. uv. ursi. Urotropin, Cylotropin. Spasmolytica, Analgetica.	Am zweiten Behandlungstag heftiger Schüttelfrost. Auch am 2. und 3. Tage noch hohes Fieber, dann langsamer Fieberabfall. Im Urin anfangs Eiweißkuppe, reichlich Leuko, reichlich Epithel, ganz vereinzelt Erythro. Am 6. Tage sämtliche Medikamente abgesetzt, außer Fol. uv. ursi. Beginn mit P. album. An diesem Tage im Sed.: reichlich Leuko, reichlich Epithel, Alb. negativ. 4 Tage später im Sed. keine path. Bestandteile mehr, Temperatur normal, Wohlbefinden.
3.	M. F. weiblich 38 Jahre	Lobärpneumon. Thrombose der link. vena fem. Pleuritis exsud. re. Cystitis hämorrhagica	Katheter Urin Kultur steril	—	—	156 Tabletten P. album in 26 Tagen. 90 ccm P. solubile i. m. in 5 Tagen	3 × 2 Tabletten täglich an 4 Tagen 1 × 20 ccm i. m. an einem Tage 1 × 10 ccm i. m.	Pneumonie u. Thrombose werden mit den üblichen Mitteln behandelt. Geg. die Zystitis außer P. noch Spülungen m. Wernarzer Wasser, jedoch erst nach Absetzen der i. m. P. Gaben.	Hämorrhagische Zystitis als Komplikation einer Lobärpneumonie und Thrombose. Im Urin Sed. massenhaft Leuko, spärlich Erythro, schwach pos. Alb. 3 Tage nach kombinierter P. Therapie normaler Urinbefund. Temperatur abends um 38 Grad, durch die Therapie kaum beeinflußt. Tp. Abfall nach 14 Tagen. Nach dem Normalwerden des Urin Sed. wird P. sol. abgesetzt, P. alb. noch weitergegeben.
4.	M. S. männlich 36 Jahre	Cystopyelitis	Katheter Urin Anfangs spärlich Bakt. coli. Nach 14 Tagen Kultur steril	—	sofort	20 ccm P. sol. i. m. in 3 Tagen	1. Tag 1 × 5 ccm 2. Tag 2 × 5 cem 3. Tag 1 × 5 ccm	Während der P. Behandlung nur Fol. uv. ursi. Später regelmäßige Blasenspülungen mit Argolaval. Urotropin.	Bei Aufnahme in die Klinik 39.2 Grad Fieber, heftige Schmerzen in der rechten Nierengegend. Im Urin Eiweißtrübung. Im Urin Sed.: ganz vereinzelt Erythro, massenhaft Leuko, spärlich Epithel, spärlich granul. Zyl. Am 3. Tage Tp. normal. Deutliche Besserung des Urinbefundes. Kaum noch Schmerzen. P. abgesetzt, die weitere Behandlung wird mit Blasenspülungen, Urotropin, Nierenkost zu Ende geführt. Die rasche subjektive und objektive Besserung des Pat., der bei der Aufnahme einen schwerkranken Eindruck machte, nach 3 tägiger Prontosilbehandl. war auffallend.
5.	W. K. männlich 23 Jahre	Masern, Meningitis, serosa Cystitis hämorrhagica	Katheter Urin Kultur steril	14	—	88 Tabletten P. album in 11 Tagen	4 × 2 Tabletten täglich	Während der P. Therapie nur noch Sitzbäder. Vorher Blasenspülungen.	Pat. war wegen Masern mit anschließender Meningitis serosa schon längere Zeit in unserer Behandlung. Beide Erkrankungen waren im Abklingen, als eine hämorrhagische Zystitis hinzutrat. Stets nur subfebrile Tp. Im Urin anfangs Alb. Trübung. Im Sed. massenhaft Ery, reichlich Leuko. Urinbefund wechselte sehr stark. 10 Tage nach Beginn der P.-Behandl. norm. Urinbefund, norm. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Pat. geheilt entlassen.
6.	W. E. männlich 48 Jahre	Geringe Prostatahyperthrophie. Stauungszystitis	—	18	4	42 Tabletten P. album in 7 Tagen	3 × 2 Tabletten täglich	Feuchtwarme Leibwickel Papavydrin.	Zystitis mäßigen Grades. Im Urin anfangs Alb opal. Ganz vereinzelt Leuko, ganz vereinzelt Erythro, ganz vereinzelt Epithel. Subfebrile Tp., die am 3. Tage der P.-Therapie normal wurden, ebenso wie der Urinbefund. P. wird noch 4 Tage weitergegeben. Patient geheilt entlassen.
7.	G. L. männlich 80 Jahre	Spondylarthrosis def. Bronchitis Cystitis	Katheter Urin Reichl. Bakt. Coli.	1	60	60 Tabletten P. album in 10 Tagen	3 × 2 Tabletten täglich	—	Pat. kam wegen seiner völlig versteiften Wirbelsäule in unsere Behandlung. Von Anfang an bestand eine starke Coliurie bei völliger Beschwerdefreiheit. Nach zweimonatigem Krankenhausaufenthalt leichte Tp.-Erhöhung, die auf ein Aufflackern der Zystitis bezogen wurde. Beginn mit P. album. Nach 4 Tagen Absinken der Tp. auf normale Werte. Auf die Coliurie blieb das Mittel ohne jeden Einfluß.
8.	E. J. männlich 23 Jahre	Cystopyelitis	Katheder Urin: Anfangs reichl. Bakt. coli. 6 Tage vor d Entlassung bakt. steril.	9	1	130 ccm P. solubile i. m. in 13 Tagen	2 × 5 ccm täglich i. m.	Fol. uv. ursi. Wernarzer Wasser, Blasenspülungen m. Argolaval, Cylotropin.	Bei der Aufnahme Tp. 40 Grad. Im Urin Alb. Trübung. Im Sed.: spärlich Ery, spärlich Epithel, massenhaft Leuko. Sofort P. als tgl. Injektionen. Nach 4 Tagen Tp. normal, bleibt auch bis auf kurzen Anstieg immer normal. Pat. erhält außer P. noch Blasenspülungen mit Argolaval. Nach 15 Tagen ist Pat. fieber- u. beschwerdefrei. Der Urinbefund hat sich nicht wesentlich geändert. Durch Cylotropin in 8 Tagen annähernd normaler Urinbefund.
9.	E. R. männlich 35 Jahre	Harnröhrenstriktur Prostatis Cystitis	Anfangs im Strahlurin reichlich Staphylokokkus albus Am Ende der Behandlung das gleiche Ergebnis	—	5	30 Tabletten P. flav. in 10 Tagen 54 Tabletten P. album in 9 Tagen	I. 3 × 1 Tabl. P. flav. II. 3 × 2 Tabl. P. album	Fol. uv. ursi. Feuchtwarme Leibwickel. Papavydrin, Blasendiathermie.	Der Urinbefund: Alb. negativ. Sed. Erythro neg., Epithel neg., Leuko massenhaft, blieb während der ganzen Behandlungszeit unverändert. Ebenso erfuhr der bakt. Befund keinerlei Änderung. Pat. wurde zur Dehnung der Harnröhrenstriktur zur Chir. Klinik verlegt.
10.	J. H. männlich 45 Jahre	Nierenbeckenausgußstein l. Cystopyelitis	Katheter Urin Reichl. Streptokokken und Bakt. coli.	—	5	60 ccm P. sol. i. m. in 12 Tagen 105 Tabletten P. flavum in 35 Tagen	Anfangs 1 × 5 ccm i. m. dann 3 × 1 Tabl.	Nierenkost, Urotropin, Trasentin, Fol. uv. ursi. Wernarzer Wasser, Cylotropin, Blasenspülungen. Arctuvan, Spasmocibalgin.	Pat. war seit 1927 dauernd in unserer Behandlung wegen chron. Cystopyelitis. 1934 röntgenologisch Nierenbeckenausgußstein links festgestellt. Operation wurde beharrlich verweigert. Bei der letzten Aufnahme heftige Schmerzen in der Nierengegend vor allem links. Heftige Tenesmen. Im Urin Alb Trübung. Im Sed. ganz vereinzelt Erythro, Zyl. neg., massenhaft Leuko. Behandlung bestand in den nebengenannten Mitteln und in Prontosil. Am Ende der zweimonatigen Behandlungszeit im Urin Alb. opal, spärl. Erythro, spärl. Epithel, spärl. Leuko. Geringe Besserung der subjektiven Beschwerden. Die anfangs subfebrilen Tp. Werte waren zur Norm abgefallen.